



(12)

## SOLICITUD de PATENTE

(43) Fecha de publicación:

30/11/2010

(51) Int. Cl:

A61K 9/20 (2006.01)

(22) Fecha de presentación:

04/11/2010

A61K 9/14 (2006.01)

(21) Número de solicitud:

2010012039

A61K 9/16 (2006.01)

(86) Número de solicitud PCT: EP 09/03290

(87) Número de publicación PCT: WO 2009/135680 (12/11/2009)

(30) Prioridad(es): 09/05/2008 EP 08008749.7

(71) Solicitante:

GRÜNENTHAL GMBH.\*  
Zieglerstrasse 6 52078 Aachen DE

(72) Inventor(es):

Anne FAURE  
Zeggelaan 9 Vosselaar B-2350 BE  
Jody Firmin Marceline VOORSPOELS  
Roel Jos M. MERTENS  
Filip René Irena KIEKENS

(74) Representante:

LAURA CAROLINA COLLADA SALCIDO  
Av. Insurgentes Sur 1898, Piso 21 ALVARO  
OBREGON Distrito Federal 01030 MX

(54) Título: PROCESO PARA LA PREPARACION DE UNA FORMULACION DE POLVO INTERMEDIA Y UNA FORMA DE DOSIFICACION SOLIDA FINAL BAJO EL USO DE UN PASO DE CONGELACION POR ROCIO.

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF AN INTERMEDIATE POWDER FORMULATION AND A FINAL SOLID DOSAGE FORM UNDER USAGE OF A SPRAY CONGEALING STEP.

(57) Resumen

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un polvo que comprende los pasos de proporcionar al menos un primer componente que está en forma líquida a temperatura ambiente, que tiene en particular una consistencia líquida viscosa, como por ejemplo un aceite; o que tiene una consistencia cerosa a temperatura ambiente, en particular un componente el cual es un sólido o semisólido a temperatura ambiente y que tiene un inicio de fusión en el intervalo de temperatura de 15 °C a 40 °C, proporcionando al menos un segundo componente que tiene una temperatura de fusión o intervalo de fusión en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente hasta por debajo de la temperatura de degradación del primer componente, en particular en el intervalo de por encima de la temperatura ambiente hasta 120 °C, de manera más particular en el intervalo de > 40 °C hasta 120 °C, de manera aún más particular en el intervalo de 50 °C hasta 120 °C, de manera aún más particular en el intervalo de 55 °C hasta 120 °C, formar una mezcla líquida homogénea que comprende al menos un primer componente y al menos un segundo componente agitando y calentando la mezcla a o manteniendo la mezcla a una temperatura en el intervalo encima de la temperatura de fusión o el intervalo de fusión del segundo componente y debajo de la temperatura de degradación del primer componente, en particular en el intervalo por encima de la temperatura de fusión o intervalo de fusión del segundo componente hasta 120 °C, transferir la mezcla líquida a al menos una unidad de congelación por rocío por al menos una unidad de transferencia, la cual está adaptada para mantener la mezcla en su forma líquida durante su transferencia, congelar por rocío la mezcla, y aislar el polvo obtenido tras la congelación por rocío. Además, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida que comprende el polvo resultante del proceso anterior.

(57) Abstract

The present invention refers to a process for preparing a powder comprising the steps of providing at least one first component being in liquid form at ambient temperature, in particular having a viscous liquid consistency, such as for example an oil; or having a waxy consistency at ambient temperature, in particular a component which is a solid or semi-solid at ambient temperature and which has an onset of melting in the temperature range from 15 °C to 40 °C, providing at least one second component having a melting point or melting range in the range from above ambient temperature to below the degradation temperature of said first component, in particular in the range from above ambient temperature to 120 °C, more in particular in the range from >40 °C to 120 °C, even more in particular in the range from 50 °C to 120 °C,

$^{\circ}\text{C}$ , even further in particular in the range from  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  to  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , forming a homogenous liquid mixture comprising said at least one first component and said at least one second component by stirring and heating the mixture to or keeping the mixture at a temperature in the range from above the melting point or melting range of said second component and below the degradation temperature of said first component, in particular in the range from above the melting point or melting range of said second component to  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ , transferring the liquid mixture to at least one spray congealing unit by at least one transfer unit, which is adapted to keep the mixture in its liquid form during its transfer, spray congealing said mixture, and isolating the powder obtained upon spray congealing. Further, the present invention refers to a process for the preparation of a solid dosage form comprising the powder resulting from the above process.



PROCESO PARA LA PREPARACION DE UNA FORMULACION DE POLVO  
INTERMEDIA Y UNA FORMA DE DOSIFICACION SOLIDA FINAL BAJO EL  
USO DE UN PASO DE CONGELACION POR ROCIO

5

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención pertenece a un proceso para distribuir de manera homogénea un líquido, en particular una cantidad relativamente pequeña de un líquido, de manera más particular una cantidad relativamente pequeña de una sustancia oleosa, dentro de un material sólido de modo que se obtenga un producto en forma de polvo el cual es adecuado para ser usado en la preparación de una composición farmacéutica, en particular una forma de dosificación sólida, como por ejemplo una tableta, que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

La invención pertenece además a un proceso para preparar una forma de dosificación sólida, como una tableta, para uso farmacéutico.

Usualmente, con las formas de dosificación orales sólidas todos los excipientes tienen que distribuirse de manera homogénea en ellas. Aunque los excipientes típicamente sólidos, sin importar sus cantidades relativas, pueden ser mezclados de manera homogénea sin enfrentar ningún problema significativo, es más crítico distribuir de manera homogénea líquidos, de manera más particular

cantidades relativamente pequeñas de un aceite, en una mezcla sólida. Para algunas formulaciones sólidas puede aún ser deseable incorporar de manera homogénea en ellas menos del 1%, aún menos de 0.5% en peso de un aceite, por ejemplo 5 vitamina E. Sin embargo, no siempre es factible fundir toda la formulación para lograr el mezclado homogéneo.

De acuerdo con la US 4,603,143 una vitamina E o acetato de vitamina E que fluye libremente que contiene polvo se obtiene agregando una forma líquida de una 10 vitamina E o acetato de vitamina E en una cantidad suficiente para producir un contenido de aproximadamente 40 hasta aproximadamente 60% en peso a un adsorbente que contiene silicio en forma de aglomerados no amorfos sustancialmente discretos. Al menos 50% de los aglomerados 15 tienen que tener una longitud, ancho, o ambos de 300 micrómetros, mínimo. Este proceso no requiere ninguna técnica de secado por rocío. Se ha observado que el proceso de mezclado genera un calor mientras la vitamina líquida es adsorbida sobre la superficie del polvo adsorbente, 20 mejorando por lo tanto el proceso de absorción.

En la GB 1,147,210 los problemas asociados con los procesos de secado por rocío en la preparación de productos activos de vitamina secos, finamente divididos, sólidos, solubles en grasa serán superados preparando 25 primero una solución coloidal de material coloidal

dispersable en agua fría, no gelificante y agua, dispersando en el una composición activa de vitamina insoluble en agua, soluble en grasa para formar una primera dispersión, dispersando entonces la primera dispersión en un medio de dispersión inmiscible en agua por lo que se forma la segunda dispersión. A continuación el agua es extraída a una temperatura en el intervalo de -10 a 0°C mediante el uso de un agente extractor de agua hasta que el material coloidal solidifique, por lo que las partículas sólidas, finamente divididas, que contienen la composición activa de vitamina insoluble en agua, soluble en grasa dispersas en ella se formen. Entonces, a una temperatura en el intervalo de -10 a 0°C las partículas sólidas se separan del medio de dispersión. Finalmente, sustancialmente toda la humedad residual es removida de las partículas sólidas.

De acuerdo con la GB 1,147,210 con vitamina E como el componente activo de vitamina soluble en agua se obtiene un producto finamente dividido que tiene una distribución de tamaño de partícula tal que el 91.5% en peso del producto está en el intervalo de malla -30 a malla +120 (tamaños de malla Estadounidenses).

En la EP 229 652 B1 se describe que composiciones de tocoferol de potencia estabilizada en seco, particuladas, que fluyen libremente, las cuales contienen de 20 a 60% en peso de tocoferol en su forma de tocoferol

libre y de 40 a 80% en peso de un soporte, sobre la base del peso total del soporte y tocoferol, pueden ser obtenidas formando una emulsión o suspensión de las mismas la cual además tiene que contener un estabilizador de 5 potencia en una cantidad de 2 a 50% en peso sobre la base del peso total del estabilizador y el tocoferol. Esta emulsión o suspensión es sometida a secado por rocío. Los estabilizadores de potencia adecuados reportados son ácido ascórbico, una mezcla de ácido ascórbico y cisteína y una 10 mezcla de ácido cítrico y cisteína. El tamaño de partícula preferido del producto secado por rocío se encuentra en el intervalo de 200 a 500  $\mu\text{m}$ .

De acuerdo con la US 4,892,889 un polvo de vitamina secado por rocío adecuado para la preparación de 15 tabletas de vitamina por compresión directa se obtiene secando por rocío en un secador de rocío convencional la mezcla que comprende una vitamina soluble en grasa, gelatina que tiene un índice de decoloración entre 30 y 300, un carbohidrato soluble en agua, y una cantidad 20 efectiva de agua para permitir el secado por rocío. El polvo final deberá contener de 20 a 60% en peso de la vitamina soluble en grasa, de 6 a 46% en peso de gelatina, y una cantidad efectiva del carbohidrato para evitar la extrusión.

25 En la US 4,262,017 se describe un proceso para la

preparación de un polvo seco de vitamina E que tiene un alto contenido de vitamina E, el cual requiere disolver caseinato de sodio o potasio en un licor residual muy específico de la producción de lactosa. La solución 5 obtenida tiene que ser mezclada con acetato de vitamina E oleoso en un homogenizador a presión para formar una dispersión la cual es sometida a secado por rocío para formar un polvo que contiene lactosa, caseinato de sodio o potasio y acetato de vitamina E. El producto en forma de 10 polvo final tiene que contener de 10 a 60% en peso de acetato de vitamina E.

En la WO 96/03979 A1 pueden ser obtenidas formas de dosificación sólidas que exhiban liberación controlada de un ingrediente activo por secado por rocío o congelación 15 por rocío si se emplea un dispositivo atomizante que use vibraciones mecánicas de elementos o boquillas de metal resonantes. De acuerdo con una modalidad preferida, el elemento de metal resonante comprende un sonotrodo formado apropiadamente. Con el método de acuerdo con la WO 96/03979 20 A1 todas las dimensiones del equipo necesario para obtener las formas de dosificación sólidas con liberación controlada pueden ser minimizadas.

El documento WO 98/35655 A2 describe un proceso para incorporar al menos dos ingredientes activos no 25 compatibles en una forma de dosificación sólida de tal

manera que esos ingredientes no entren en contacto entre sí. Esto es logrado distribuyendo primero, el primer ingrediente activo en un lípido o componente lipoide que tenga una temperatura de fusión mayor y mezclando 5 posteriormente el segundo ingrediente activo con el lípido de fusión mayor granulado el cual contiene el primer ingrediente activo y con otro lípido o componente lipoide que tenga una temperatura de fusión menor. La relación en peso del lípido de fusión más alta y el lípido de fusión 10 más baja tiene que estar en el intervalo de 1:5 a 5:1. Se describe que el primer ingrediente activo puede ser incorporado en el lípido o componente lipoide de fusión más alta por medio de congelación por rocío.

De acuerdo con la WO 99/12864 A2 la cera de ácido esteárico, ésteres de ácido gliceril graso, monoestearato de glicerilo y cera de ácido láurico después de haber sido mezclados con un agente farmacéutico activo, pueden ser sometidos a congelación por rocío. Igualmente, en la WO 95/17174 A1 se describe como congelar por rocío una mezcla 20 que contiene un material seleccionado del grupo que consiste de grasas de C<sub>14-18</sub>, ácidos grasos de C<sub>16-20</sub>, y ceras de C<sub>14-18</sub>, y dioctilsulfosuccinato.

Con los procedimientos establecidos anteriormente mencionados, generalmente pueden ser empleadas sobre 25 grandes cantidades de vitamina E o derivados de la misma.

De este modo, sería deseable también estar en posición de incorporar de manera homogénea compuestos como la vitamina E en lugar de pequeñas cantidades en los excipientes sólidos usados para la preparación de tabletas.

5

#### BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Por lo tanto, ha sido un objetivo de la presente invención proporcionar un proceso para incorporar de manera homogénea un componente que esté en forma líquida a temperatura ambiente o que tenga una consistencia cerosa, en particular cantidades pequeñas de ese componente, como por ejemplo una cera o, en particular, sustancia oleosa, en un componente sólido, en particular cantidades relativamente grandes de un componente sólido. El proceso para incorporar de manera homogénea un líquido en un componente sólido es preferiblemente también un proceso continuo que permite procesar una cantidad más grande a escala industrial. El polvo así obtenido con una uniformidad de mezcla aceptable, buena (distribución uniforme, preferiblemente una desviación estándar relativa de hasta 6% (véase más adelante en el ejemplo 5), del componente que está en forma líquida a temperatura ambiente o que tiene una consistencia cerosa en el polvo obtenido) puede entonces ser usado para la preparación de una forma de dosificación sólida, en particular una forma de

dosificación sólida para uso farmacéutico, como una tableta, cápsula, perla, gránulo. Además, ha sido un objeto de la presente invención proporcionar un método para preparar una forma de dosificación sólida, como por ejemplo una tableta la cual comprende un componente que está en forma líquida a temperatura ambiente o que tiene una consistencia cerosa, en particular en cantidades relativamente pequeñas de ese componente, por ejemplo una sustancia oleosa, que se distribuye homogéneamente dentro de la forma de dosificación sólida. La forma de dosificación sólida así obtenida, en particular la tableta, tiene una uniformidad de contenido buena, aceptable para el componente. Ha sido otro objeto de la presente invención proporcionar una base versátil para la producción de una forma de dosificación sólida manteniendo a la vez varias vías abiertas para arribar a la forma de dosificación sólida final proporcionando por lo tanto una mayor flexibilidad.

20

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

De acuerdo con un aspecto el problema que subyace a la presente invención ha sido resuelto por un proceso para preparar un polvo que comprende los pasos de:

25 i) Proporcionar al menos un primer componente que está en forma líquida a temperatura ambiente, que tiene en

particular una consistencia líquida viscosa, como por ejemplo un aceite; o que tiene una consistencia cerosa a temperatura ambiente, en particular un componente el cual es un sólido o semisólido a temperatura ambiente y que 5 tiene un inicio de fusión en el intervalo de temperatura de 15°C a 40°C,

ii) proporcionar al menos un segundo componente que tiene una temperatura de fusión o intervalo de fusión en el intervalo de por encima de la temperatura ambiente 10 hasta por debajo de la temperatura de degradación del primer componente, en particular en el intervalo de por encima de la temperatura ambiente hasta 120°C, de manera más particular en el intervalo de > 40°C hasta 120°C, de manera aún más particular en el intervalo de 50°C hasta 15 120°C, de manera aún más particular en el intervalo de 55°C hasta 120°C,

iii) formar una mezcla líquida homogénea que comprenda al menos un primer componente y al menos un segundo componente agitando y calentando la mezcla para 20 mantener la mezcla a una temperatura en el intervalo de la temperatura de fusión o intervalo del segundo componente y por debajo de la temperatura de degradación del primer componente, en particular en el intervalo de por encima de la temperatura de fusión o intervalo de fusión del segundo 25 componente hasta 120°C,

iv) transferir la mezcla líquida a al menos una unidad de congelación por rocío por medio de al menos una unidad de transferencia, la cual está adaptada para mantener la mezcla en su forma líquida durante su  
5 transferencia,

v) congelar por rocío la mezcla, y

vi) aislar el polvo obtenido tras la congelación por rocío.

Un componente con una consistencia cerosa a temperatura ambiente en el significado de la presente invención puede ser definido como un componente el cual es un sólido o semisólido a temperatura ambiente y que tiene un inicio de función en el intervalo de temperatura de 15°C a 40°C.  
10

En el significado de la presente invención al menos un primer componente que está en forma líquida a temperatura ambiente o que tiene una consistencia cerosa a temperatura ambiente representa una molécula orgánica, incluyendo oligómeros y polímeros, es decir no un compuesto  
15 inorgánico. Esos compuestos se degradan, es decir, pierden su estructura original cuando se exponen el calor, por ejemplo por ruptura de enlaces simples o dobles o por reacciones de oxidación y/o polimerización. Para un compuesto específico se necesita una cierta cantidad de  
20 energía/calor para iniciar la degradación. Esto es sabido  
25

por un experto en la técnica y es, por ejemplo, bien reflejado en la WO 2005/053656 A1.

Además, en el significado de la presente invención se proporciona al menos un primer componente en forma líquida a temperatura ambiente o tiene una consistencia cerosa a temperatura ambiente. Es decir, que el primer componente es empleado, por ejemplo, cuando está en forma de un aceite, o tiene una estructura interna remota de un cristal.

De acuerdo con una modalidad, la mezcla líquida homogénea comprende al menos 50% en peso de al menos un segundo componente y 50% en peso o menos de al menos un primer componente, en particular la mezcla líquida homogénea comprende al menos 75% en peso de al menos un segundo componente y 25% en peso o menos de al menos un primer componente; de manera más particular la mezcla líquida homogénea comprende al menos 90% en peso de al menos un segundo componente y 10% en peso o menos de al menos un primer componente, de manera aún más particular la mezcla líquida homogénea comprende al menos 92% en peso de al menos un segundo componente y 8% en peso o menos de al menos un primer componente; de manera aún más particular la mezcla líquida homogénea comprende al menos 94% en peso de al menos un segundo componente y 6% en peso o menos de al menos un primer componente; de manera aún más particular la

mezcla líquida homogénea comprende al menos 96% en peso de al menos un segundo componente y 4% en peso o menos de al menos un primer componente. De acuerdo con otra modalidad, la mezcla líquida homogénea comprende de aproximadamente 5 92% en peso hasta aproximadamente 99.9% en peso, en particular de aproximadamente 94% hasta aproximadamente 99.5% en peso, de manera más particular de aproximadamente 94% en peso hasta aproximadamente 98% en peso, o de aproximadamente 95% en peso hasta aproximadamente 99% en peso o de aproximadamente 96% en peso hasta aproximadamente 10 99% en peso o de aproximadamente 95% en peso hasta aproximadamente 98% en peso o aproximadamente 96% en peso hasta aproximadamente 98% en peso de al menos un segundo componente, de aproximadamente 0.1% en peso hasta 15 aproximadamente 8% en peso, en particular de aproximadamente 0.5% en peso hasta aproximadamente 6% en peso, de manera más particular de aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 6% en peso, o de aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 5% en peso o de 20 aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 4% en peso o de aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 5% en peso aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 4% en peso de al menos un primer componente.

De acuerdo con otra modalidad del proceso para 25 preparar un producto en forma de polvo comprende además

mantener el polvo aislado a una temperatura inferior a la temperatura de fusión o intervalo de fusión del segundo componente, en particular hasta que sea usado en la producción de una forma de dosificación sólida.

5           El primer componente preferiblemente está en forma líquida a temperatura ambiente, en particular tiene una consistencia oleosa a temperatura ambiente. La temperatura ambiente en el significado de la presente invención típicamente comprende temperaturas en el 10 intervalo de aproximadamente 18°C hasta aproximadamente 25°C, y en particular en el intervalo de 20°C a 25°C. Un primer componente que es líquido en el significado de la presente invención también incluye compuestos o mezclas de compuestos los cuales son viscosos a temperatura ambiente 15 permitiendo, por ejemplo, que sea transferida a través de una línea de alimentación, si es necesario, por medio de presión.

Los primeros componentes oleosos o cerosos adecuados incluye, por ejemplo, aceites o ceras vegetales, animales, minerales y sintéticos, por ejemplo aceites o 20 ceras de silicio, poloxámeros líquidos a temperatura ambiente, polietilen glicoles con un peso molecular de <3000, y mezclas de los mismos. Los aceites o ceras minerales por ejemplo incluyen aceite o cera de parafina, 25 en particular un aceite o cera de isoparafina. Los aceites

de silicio adecuados comprenden dimeticona, dimeticona sustituida y lineal, simeticona, ciclometicona y mezclas de las mismas. Los aceites vegetales adecuados comprenden aceite de linaza, aceite de palma, aceite de oliva, aceite 5 de ricino, colza, aceite de soya, aceite de cacahuate, aceite de coco, aceite de girasol, o aceite de nabo o mezclas de los mismos. Los aceites en el significado de la presente invención comprenden además ésteres de alquilo de ésteres de ácido graso, donde el grupo alquilo tiene de 1 a 10 30 átomos de carbono y los ácidos grasos tienen de 12 a 28 átomos de carbono, alcoholes grasos o ácidos grasos de cadena larga (por ejemplo octil dodecanol, alcohol oleílico, ácido oleico). Un subgrupo particular es el de los ésteres de alquilo de  $C_{1-4}$  de ácidos grasos de  $C_{16-18}$ , por ejemplo los ésteres de metilo, etilo e isopropilo de ácido palmitico, heptadecanóico, mirístico o esteárico. También se incluyen glicéridos de ácido graso y glicéridos parciales de ácido graso. Las ceras adecuadas en el significado de la presente invención se refieren a 15 materiales solubles en aceite los cuales tienen una consistencia cerosa y tienen un inicio de fusión en el intervalo de temperatura de 15°C a 40°C, como por ejemplo la lecitina. En una modalidad preferida el primer componente comprende o representa al menos un aceite de 20 vitamina, lecitina, simeticona o una mezcla de los mismos.

En una modalidad más el primer componente comprende o representa un componente seleccionado de aceite de vitamina, lecitina o simeticona. En una modalidad más preferida el primer componente comprende o representa un aceite de vitamina, como por ejemplo tocoferol y/o derivado de tocoferol. El tocoferol comprende al alfa-, beta-, gamma-, delta- y epsilon-tocoferol (determinado por el número de grupos metilo sobre el anillo de cromanol), incluyendo sus formas estereoisoméricas. También pueden ser usadas varias mezclas de compuestos de tocoferol mencionados anteriormente. Entre los componentes mencionados anteriormente, el alfa-tocoferol es el más preferido. Los derivados de tocoferol adecuados incluyen ésteres de tocoferol como el acetato de dl-tocoferilo. Tocoferol y los derivados de tocoferol pueden ser usados como ingredientes activos y/o antioxidantes con los polvos obtenidos por congelación por rocío.

Preferiblemente, el primer componente es un antioxidante líquido, por ejemplo alfa-tocoferol.

El segundo componente preferiblemente es un componente con la temperatura de fusión o intervalo de fusión de o por encima de 37°C pero que no es demasiado alto, para reducir el consumo de energía durante el proceso de congelación por rocío. Preferiblemente, el segundo componente no se degrada térmicamente por encima de su

temperatura de fusión. De manera ejemplar, la temperatura de fusión o intervalo de fusión del segundo componente fluctúa de por encima de la temperatura ambiente hasta 120°C, en particular fluctúa de >40°C hasta 120°C, de 5 manera más particular fluctúa de 50°C hasta 120°C, de manera más particular fluctúa de 55°C hasta 120°C,. Preferiblemente, la temperatura de fusión o intervalo de fusión del segundo componente no deberá exceder de 90°C, preferiblemente la temperatura de fusión o intervalo de 10 fusión del segundo componente fluctúa de < 40°C hasta 90°C, de manera más preferible de 45°C a 90°C; de manera aún más preferible de 48°C a 77°C. Preferiblemente, el segundo componente es un componente el cual se enfria rápidamente. Los componentes adecuados para ser usados como segundo 15 componente comprenden polímeros hidrofilicos como por ejemplo polialquilen glicol, en particular polietilen glicol, poli(óxido de alquíleno), en particular poli(óxido de etíleno), poli(alcohol vinílico), hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil 20 metil celulosa, carboximetil celulosa y mezclas de los mismos; ceras o material ceroso, como por ejemplo cera amarilla o blanca USP, triestearato de glicerilo, cera de carnauba, aceite vegetal hidrogenado, por ejemplo aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetílico, alcohol lanolinico, 25 monoestearato de glicerilo opcionalmente en combinación con

copolímero E de metacrilato de aminoalquilo, cera de abejas, ceras (o microceras) microcristalinas, gelucire 50/13, polioxiglicéridos, por ejemplo, macrogolglicéridos de estearoilo, behenato de glicerilo, por ejemplo,  
5 Compritol 888 ATO®, palmitoestearato de glicerilo, por ejemplo Precirol ATO 5®, TPGS (gliceril succinato de tocoferol) de Vitamina E, y/o mezclas de los mismos. Los componentes preferibles para ser usados como segundo componente comprenden polialquilen glicol, en particular el polietilen glicol, poli (óxido de alquileno), en particular poli (óxido de etileno), ceras o material ceroso, como por ejemplo cera amarilla o blanca USP, triestearato de glicerilo, cera de carnauba, aceite vegetal hidrogenado por ejemplo aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetílico,  
10 alcohol lanolínico, monoestearato de glicerilo opcionalmente en combinación con copolímero de metacrilato de aminoalquilo E, cera de abejas, ceras microcristalinas (o microceras), gelucire 50/13, polioxiglicéridos, por ejemplo macroglicéridos de estearoilo, behenato de  
15 glicerilo, por ejemplo Compritol 888 ATO®, palmitoestearato de glicerilo, por ejemplo Precirol ATO 5®, TPGS (gliceril succinato de tocoferol) de Vitamina E, y/o mezclas de los mismos.  
20  
25 Al menos un segundo componente comprende preferiblemente al menos un polioxialquilen glicol, en

particular polietilen glicol, como polietilen glicol 3000 a 20000, preferiblemente polietilen glicol 6000 (PEG 6000). De manera más preferible, al menos un segundo componente consiste de polialquilen glicol, en particular polietilen 5 glicol, como polietilen glicol 3000 a 20000, preferiblemente polietilen glicol 6000 (PEG 6000).

Preferiblemente, el segundo componente es un componente sensible a la oxidación, por ejemplo polialquilen glicol, en particular polietilen glicol, de 10 manera más particular PEG 6000.

La mezcla líquida homogénea es, de acuerdo con una modalidad de la presente invención para preparar el polvo, obtenido agregando al menos un primer componente a al menos un segundo componente, el cual está presente en 15 forma líquida debido al calentamiento.

La mezcla líquida homogénea preferiblemente comprende, o en particular consiste de, tocoferol, en particular, alfa-tocoferol, como el primer componente y polialquilen glicol, en particular polietilen glicol, de 20 manera más particular PEG 6000, como el segundo componente.

La congelación por rocio como tal es bien conocida en la técnica. En el proceso de congelación por rocio una sustancia o mezcla en su estado fundido es rociada sobre una cámara mediante el uso de un llamado gas 25 atomizante para formar gotitas pequeñas. En la cámara de

rocío, la temperatura es inferior a la de la temperatura de fusión de la sustancia o mezcla fundida rociada de modo que las gotas pequeñas se solidifiquen para formar un producto pulverizado. Con el proceso de la presente invención, se ha 5 encontrado que tras la congelación por rocío un líquido, aún en cantidades muy pequeñas del primer componente, en particular el componente está en forma líquida, por ejemplo una sustancia oleosa, puede distribuirse homogéneamente dentro de, en particular dentro de la masa voluminosa de, 10 el segundo componente que está en estado sólido a temperatura ambiente. El equipo que puede ser usado para la congelación por rocío es conocido por un experto en la técnica.

En el paso de congelación por rocío usualmente es 15 usado un atomizante caliente, preferiblemente un gas inerte, por ejemplo nitrógeno con la unidad de congelación por rocío teniendo una temperatura de la boquilla de rocío en el intervalo de aproximadamente 60°C hasta aproximadamente 120°C, en particular de aproximadamente 20 80°C hasta aproximadamente 120°C, en particular de aproximadamente 95°C hasta aproximadamente 110°C. Preferiblemente, con la unidad de congelación por rocío es empleada una velocidad de gas atomizante en el intervalo de 25 aproximadamente 20 kg/h hasta aproximadamente 50 kg/h, en particular de aproximadamente 25 kg/h hasta aproximadamente

45 kg/h. De acuerdo con un aspecto más del proceso para preparar un polvo, el gas de proceso, por ejemplo gas nitrógeno, usado como un nivel de congelación por rocío para enfriar las gotitas rociadas tiene una temperatura en 5 el intervalo de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 15°C, en particular de aproximadamente 2°C hasta aproximadamente 12°C. La unidad de congelación por rocío preferiblemente comprende de al menos una boquilla de rocío, preferiblemente una boquilla de 2 fluidos, teniendo preferiblemente la boquilla de rocío un diámetro en el 10 intervalo de aproximadamente 1 nm hasta aproximadamente 4 mm, en particular de aproximadamente 1.5 mm hasta aproximadamente 3 mm, de manera más particular de aproximadamente 1.5 mm hasta aproximadamente 2 mm. Se 15 considera dentro de las destrezas del experto reconocer los parámetros más apropiados del proceso de congelación por rocío tomando en cuenta el tipo de aparato usado, la viscosidad deseada de la mezcla homogénea, la termoestabilidad de la mezcla, el tamaño del lote y 20 similares.

En una modalidad del proceso, la unidad de transferencia comprende al menos una, en particular una línea de alimentación y al menos una, en particular una, bomba, donde al menos la línea de alimentación está adaptada para ser calentada. Al menos un segundo componente 25

preferiblemente está al menos parcialmente fundido en la unidad de transferencia, en particular en la línea de alimentación. En esta modalidad, al menos un primer componente es agregado preferiblemente al segundo 5 componente fundido antes de entrar a la boquilla de rocío, por ejemplo al menos un primer componente es agregado al segundo componente fundido en el recipiente de alimentación o linea de alimentación. Preferiblemente, el recipiente de alimentación está adaptado para ser calentable.

10 Preferiblemente, tanto el recipiente de alimentación como la linea de alimentación son calentados.

En consecuencia, el polvo obtenido con la presente invención preferiblemente comprende, de manera más particular consiste de, al menos 75% en peso de polialquilen glicol, en particular etilen glicol, de manera más particular PEG 6000, y 25% en peso o menos de tocoferol, en particular alfa-tocoferol. De manera más particular el polvo comprende, consiste de manera más particular de, al menos 90% en peso de polialquilen glicol, 15 en particular polietilen glicol, de manera más particular PEG 6000, y 10% en peso o menos de tocoferol, en particular alfa-tocoferol, de manera aún más particular el polvo comprende, consiste de manera más particular de, al menos 92% en peso de polialquilen glicol, en particular polietilen glicol, de manera más particular PEG 6000, y 8% 20 25

en peso o menos de tocoferol; en particular alfa-tocoferol. De acuerdo con otra modalidad, el polvo obtenido con la presente invención preferiblemente comprende, de manera más particular consiste de, aproximadamente 92% en peso hasta 5 aproximadamente 99.9% en peso, en particular de aproximadamente 94% en peso hasta aproximadamente 99.5% en peso, de manera más particular de aproximadamente 96% en peso hasta aproximadamente 99% en peso, o de manera aún más particular de aproximadamente 96% en peso hasta 10 aproximadamente 98% en peso de polialquilen glicol, en particular polietilen glicol, de manera más particular PEG 6000, y de aproximadamente 0.1% hasta aproximadamente 8% en peso, en particular de aproximadamente 0.5% en peso hasta aproximadamente 6% en peso, de manera más particular de 15 aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 4% en peso, de manera más particular aún de aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 4% en peso de tocoferol, en particular alfa-tocoferol. De acuerdo con otra modalidad más, el polvo obtenido con la presente invención 20 preferiblemente comprende, consiste de manera más particular de, por ejemplo, aproximadamente 92% en peso hasta aproximadamente 99.9% en peso, en particular de aproximadamente 94% en peso hasta aproximadamente 99.5% en peso, de manera más particular de aproximadamente 94% en peso hasta 25 aproximadamente 98% en peso o de aproximadamente

95% en peso hasta aproximadamente 99% en peso o de  
aproximadamente 96% en peso hasta aproximadamente 99% en  
peso o de aproximadamente 95% en peso hasta aproximadamente  
98% en peso o de aproximadamente 96% en peso hasta  
5      aproximadamente 98% en peso de al menos un segundo  
componente, y de aproximadamente 0.1% en peso hasta  
aproximadamente 8% en peso, en particular de  
aproximadamente 0.5% en peso hasta aproximadamente 6% en  
peso, de manera más particular de aproximadamente 2% en  
10     peso hasta aproximadamente 6% en peso o de aproximadamente  
1% en peso hasta aproximadamente 5% en peso o de  
aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 4% en peso  
o de aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente 5% en  
peso o de aproximadamente 2% en peso hasta aproximadamente  
15     4% en peso de al menos un primer componente.

En otra modalidad, el producto en forma de polvo  
obtenido con el proceso de la invención, preferiblemente  
tiene una distribución de tamaño de partícula (PSD)  $d_{50}$  en  
el intervalo de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente  
20     300  $\mu\text{m}$ , en particular de aproximadamente 40  $\mu\text{m}$  hasta  
aproximadamente 200  $\mu\text{m}$ , de manera más particular en el  
intervalo de aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente  
180  $\mu\text{m}$ . En el caso de que las partículas de producto  
obtenidas en el proceso de la presente invención no sean  
25     esencialmente de forma esférica, el tamaño de partícula de

esas partículas de forma irregular es determinado tomando el diámetro de una esfera que tenga esencialmente el mismo volumen que la partícula de forma irregular. El tamaño de partícula puede, por ejemplo, ser determinado por técnicas de difracción por láser. El tamaño de partícula promedio  $d_{50}$  es definido regularmente como el tamaño o diámetro donde 50% en masa de las partículas del polvo tiene un diámetro más grande y donde el otro 50% en masa tienen un diámetro más pequeño.

Un polvo obtenido por u obtenido con el proceso de la presente invención es particularmente adecuado para la preparación de una forma de dosificación sólida farmacéutica, como por ejemplo una cápsula o tableta, que contiene al menos un ingrediente farmacéuticamente activo. Por lo tanto, la presente invención también se relaciona con el uso de un polvo obtenible por u obtenido con el proceso de la invención para la preparación de una forma de dosificación sólida que contiene al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

Con el polvo obtenido de acuerdo con el proceso de la presente invención puede ser preparado una forma de dosificación sólida para uso farmacéutico que contenga menos de 1% en peso, en particular menos de 0.4% en peso, por ejemplo en el intervalo de aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 0.3% en peso o en el intervalo de

aproximadamente 0.1 hasta aproximadamente 0.15% en peso, del componente sobre la base del peso total de la forma de dosificación sólida. Preferiblemente, el primer componente se distribuye homogénea/uniformemente en la forma de  
5 dosificación sólida.

De acuerdo con otro aspecto, el problema que subyace la presente invención ha sido resuelto por un proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida, en particular una tableta, que comprende los pasos  
10 de:

- a) proporcionar al menos un ingrediente farmacéuticamente activo (componente a),
- b) proporcionar el polvo de acuerdo con el proceso de congelación por rocío mencionado anteriormente  
15 de acuerdo con la invención (componente b),
- c) proporcionar al menos un tercer componente (componente c),
- d) formar una mezcla que comprende los componentes a, b y c)
- e) transformar la mezcla en una forma de  
20 dosificación sólida.

Es evidente que en el caso en que el ingrediente farmacéuticamente activo sea un componente que esté en forma líquida a temperatura ambiente o que tenga una  
25 consistencia cerosa a temperatura ambiente, que el

ingrediente farmacéuticamente activo puede ser incorporado en el polvo de acuerdo con el proceso de congelación por rocío de la presente invención y en consecuencia la presente invención también comprende un proceso para la 5 preparación de una forma de dosificación sólida que comprende los pasos de:

a) proporcionar el polvo de acuerdo con el proceso de congelación por rocío anterior de acuerdo con la invención, donde el primer componente, en particular el 10 primer componente líquido es un ingrediente farmacéuticamente activo y donde al menos un segundo componente es como se definió anteriormente, (componente a)

b) proporcionar al menos un tercer componente (componente b),

c) formar una mezcla que comprende los componentes a) y b),

d) transformar la mezcla en una forma de dosificación sólida.

La mezcla bajo c) puede ser formada mezclando por 20 ejemplo en una granulación por fusión en lecho fluido o húmeda, seca en un granulador de corte alto o bajo, o por extrusión (compactador de rodillo).

Los ingredientes farmacéuticamente activos adecuados son aquellos que ejercen un efecto fisiológico local, así como aquéllos que ejercen un efecto sistémico,

después de la administración oral. Los ejemplos de ingredientes activos adecuados abarcan:

Fármacos analgésicos y antiinflamatorios (NSAID, fentanil, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, tramadol, tapentadol, inhibidores de COX-2 como el celecoxib y rofecoxib),

Fármacos antiarrítmicos (procainamida, quinidina, verapamil), agentes antibacterianos y antiprotozoarios (amoxicilina, ampicilina, penicilina benzatina, bencilpenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefprozil, cefuroxim, cefalexina, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacino, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazida, sulfato de canamicina, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidíxico, neomicina, norfloxacina, ofloxacina, oxacilina, fenoxyimétile-penicilina potásica, pirimetamina-sulfadoxima, estreptomicina);

anticoagulantes (warfarina),

antidepresivos (amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, fluoxetina, reboxetina, imipramina, amineptina, selegilina, gepirona, carbonato de litio, mianserina, milnacipran, nortriptilina, paroxetina, sertralina, 3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-

4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona),  
fármacos antidiabéticos (glibenclamida,  
metformina),

fármacos antiepilepticos (carbamazepina,  
5 clonazepam, etosuximida, gabapentina, lamotrigina,  
levetiracetam, fenobarbitona, fenitoína, primidona,  
tiagabina, topiramato, valpromida, vi-gabatrina);  
agentes antimicóticos (anfotericina, clotrimazol,  
econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina,  
10 itraconazol, cetoconazol, nitrato de miconazol, nistatina,  
terbinafina, voriconazol);

antihistaminas (astemizol, cinaricina,  
ciproheptadina, decarboetoxiloratadina, fexofenadina,  
flunaricina, levocabastina, loratadina, norastemizol,  
15 oxatomida, prometacina, terfenadina);

fármacos antihipertensivos (captopril, enalapril,  
cetanserina, lisinopril, minoxidil, prazosin, ramipril,  
reserpina, terazosin);

agentes antimuscarínicos (sulfato de atropina,  
20 hioscina);

antineoplásicos y agentes antimetabolitos  
(compuestos de platino, como cisplatino, carboplatino;  
taxanos, como el paclitaxel, docetaxel, tecanos, como la  
campotecina, irinotecano, topotecano; alcaloides de vinca,  
25 como la vinblastina, vindecina, vincristina, vinorelbina;

derivados de nucléosidos y antagonistas de ácido fólico como el 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina, metotrexato; agentes alquilantes, como mostazas nitrogenadas, por ejemplo ciclofosfamida, clorambucilo, clorometin, ifosfamida, melfalan, o nitrosoureas, por ejemplo carmustina, lomustina, u otros agentes alquilantes, por ejemplo busulfan, dacarbacina, procarbacina, tiotepa; antibióticos, como daunorrubicina, doxorrubicina, idarrubicina, epirrubicina, bleomicina, dactinomicina, mitomicina; anticuerpo HER 2, como trastuzumab; derivados de podofilotoxina, como etopósido, tenipósido; inhibidores de la farnesil transferasa; derivados de antraquinona, como la mitoxantrona; antagonistas de hdm2; inhibidores de HDAC; inhibidores de cMet),

fármacos antimigraña (alniditan, naratriptan, sumatriptan);

fármacos antiParkinsoniano (mesilato de bromocriptina, levodopa, selegilina);

agentes antipsicóticos, hipnóticos y sedantes (alprazolam, buspirona, clorodiazepóxido, clorpromacina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenacina, flurazepam, 9-hidroxitrisperidona, lorazepam, mazapentina, olanzapina, oxazepam, pimocida, pipamperona, piracetam, promacina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindol, sulpirida,

temazepam, tiotixeno, triazolam, trifluperidol,  
ciprasidona, zolpidem);  
agentes antiapoplegia (lubeluzol, óxido de  
lubeluzol, riluzol, aptiganel, aliprodil, remacemida);  
5 antitusivos (dextrometorfano, laevodropropicia);  
antivirales (aciclovir, ganciclovir, lovirida,  
tivirapina, zidovudina, lamivudinam zidovudina +  
lamivudina, didanosina, zalcitabina, stavudina, abacavir,  
lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina,  
10 indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adevofir,  
hidroxiurea, etravidina, darunavir, rilpirivina);  
agentes bloqueadores de adrenoceptor beta  
(atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol, propanolol);  
agentes inotrópicos cardiacos (amrinona,  
15 digitoxina, digoxina, milrinona);  
corticosteroides (dipropionato de beclometasona,  
betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona,  
metilprednisolona, prednisolona, prednisona,  
triamicinolona);  
20 desinfectantes (clorhexidina);  
diuréticos (acetazolamida, furosemida,  
hidroclorotiazida, isosorbida);  
enzimas;  
aceites esenciales (anetol, aceite de anís,  
25 alcaradea, cardamomo, aceite de casia, cineol, aceite de

canela, aceite de clavo, aceite de cilantro, aceite de menta desmentolizada, aceite de eneldo, el aceite de eucalipto, eugenol, jengibre, aceite de limón, aceite de mostaza, aceite de neroli, aceite de nuez moscada, aceite de naranja, menta, salvia, menta, terpinol, tomillo);

agentes gastrointestinales (cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalacina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcisaprida, olsalacina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazol, ranitidina, ridogrel, sulfasalacina);

hemostáticos (ácido aminocapróico);

agentes reguladores de lípidos (atorvastatina, lovastatina, pravastatina, probucol, simvastatina);

anestésicos locales (benzocaína, lignocaína);  
analgésicos opioides (buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona, morfina);

fármacos parasimpatomiméticos y antidepresión (ATT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milameline, neostigmina, foscostigmina, tacrina, donepecil, rivastigmina, sabcomeline, talsaclidina, xanomelina, memantina, lazabemida);

péptidos y proteínas (anticuerpos, becaplermina,

ciclosporina, eritropoyetina, inmunoglobulinas, insulina);

hormonas sexuales (estrógenos: estrógenos conjugados, etinilestradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona; progestógenos, acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, norgestimato 17-desacetilo, desogestrel, dienogest, didrogesterona, diacetato de etinodiol, gestodeno, 3-ceto desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxi-progesterona, megestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestrienna, progesterona, acetato de quingestanol);

agentes estimulantes (sildenafil);

vasodilatadores (amlodipina, buflomedil, nitrito de amilo, diltiazem, dipiridamol, trinitrato de glicerilo, dinitrato de isosorbida, lidoflacinina, molsidomina, nicardipina, nifedipina, oxipentifilina, tetranitrato pentaeritritol), sus N-óxidos, su sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables, sus solvatos y sus formas estereoquímicamente isoméricas.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables comprenden la forma de sal o adición de ácido que pueden ser obtenidas convenientemente tratando la base del ingrediente activo con los ácidos orgánicos e inorgánicos apropiados. Los ácidos adecuados son por ejemplo, ácidos hidrohálicos, por ejemplo, clorhídrico,

bromhídrico y similares; ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos, por ejemplo, acético, propiónico, hidroxiacético, 2-hidroxipropanóico, 2-oxopropanóico, oxálico, malónico, 5 succínico, maléico, fumárico, máglico, tartárico, 2-hidroxi-1,2,3-propanetricarboxílico, metansulfónico, etansulfónico, bencensulfónico, 4-metil-bencensulfónico, ciclohexansulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares. Por el contrario la 10 forma de sal puede ser convertida por tratamiento con un álcali en la forma de base libre.

Los ingredientes activos que contiene un protón ácido pueden ser convertidos sus formas de sal de adición de metal o amina no tóxicas por tratamiento con bases 15 orgánicas e inorgánicas apropiadas. Las formas de sal adición de base apropiadas comprenden, por ejemplo, las sales de amonio, las sales de metal alcalino y metal alcalinotérreo, por ejemplo, las sales de litio, sodio, potasio, magnesio, calcio y similares, sales con bases 20 orgánicas, por ejemplo, aminas alifáticas y aromáticas primarias, secundarias y terciarias como la metilamina, etilamina, propilamina, isopropilamina, los cuatro isómeros de la butilamina, dimetilamina, dietilamina, dietanolamina, dipropilamina, diisopropilamina, di-n-butilamina, 25 pirrolidina, piperidina, morfolina, trimetilamina,

trietilamina, tripropilamina, quinuclidina, piridina, quinolina e isoquinolina, la benzatina, N-metil-D-glucamina, 2-amino-2-(hidroximetil)-1,3-propandiol, sales hidrabamina, y sales con aminoácidos como, por ejemplo, 5 arginina, lisina y similares.

El término solvato comprende los hidratos y formas de adición de solvente que los ingredientes sean capaces de formar, así como sales de las mismas. Los ejemplos de esas formas son por ejemplo hidratos, 10 alcoholatos y similares.

Las formas de N-óxido de los ingredientes activos comprenden aquellos ingredientes donde uno o varios átomos de nitrógeno terciarios son oxidados al llamado N-óxido.

El término "formas estereoquímicamente 15 isoméricas" define todas las formas estereoisoméricas posibles que los ingredientes activos puedan poseer. De manera más particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R ó S o configuración cis o trans, y los ingredientes activos que contienen uno o más enlaces 20 dobles pueden tener la configuración E ó Z.

Preferiblemente, el ingrediente farmacéuticamente activo es un compuesto analgésico, en particular un opioide o derivado opioide, como por ejemplo tapentadol o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable del mismo, 25 como por ejemplo tapentadol HCl.

El primero y segundo componentes adecuados para obtener un polímero de acuerdo con el presente proceso de congelación por rocío de acuerdo con la invención como se define en el proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida son como se definió aquí anteriormente para el polvo congelado por rocío.

Al menos un tercer componente puede comprender un polímero hidrofílico, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de, en particular, poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa y carboxi metilcelulosa. En una modalidad preferida el polímero hidrofílico comprende poli(óxido de alquíleno), en particular poli(óxido de etileno) y/o un derivado de celulosa, en particular hidroxipropil metil celulosa. En otra modalidad preferida el polímero hidrofílico comprende y, en particular consiste esencialmente de poli(óxido de alquíleno), en particular poli(óxido de etileno) y un derivado de celulosa, en particular hidroxipropil metil celulosa.

Preferiblemente, al menos un tercer componente es un componente sensible a la oxidación, por ejemplo poli(óxido de alquíleno).

Al menos un tercer componente puede comprender uno o más polímeros hidrofílicos constituyendo una matriz

de liberación controlada que libera preferiblemente el ingrediente farmacéuticamente activo gradual, lenta o continuamente. Los polímeros aumentan de volumen tras el contacto con el fluido acuoso después de la administración, dando como resultado regularmente un gelificante regulador de la liberación del fármaco, viscoso. La viscosidad de los polímeros preferiblemente fluctúa de 150 a 100,000 mPa.s (viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20°C).

Los ejemplos de esos polímeros son

- 10        -     alquilcelulosas, como, metilcelulosa;
- hidroxialquilcelulosas, por ejemplo, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxibutilcelulosa;
- hidroxialquil     alquilcelulosas,     como,
- 15        hidroxietil metilcelulosa e hidroxipropilmethylcelulosa;
- carboxialquilcelulosas,     como,
- carboximetilcelulosa;
- sales     de     metal     alcalino     de
- carboxialquilcelulosas, tales como, la carboximetilcelulosa
- 20        sódica;
- carboxialquilalquilcelulosas,     como,
- carboximetiletilcelulosa;
- ésteres de carboxialquilcelulosa;
- otros     polisacáridos     naturales,
- 25        semisintéticos o sintéticos, como, ácido algínico, sales de

metal alcalino y amonio de los mismos, carrageninas, galactomananos, tragacanto, agar-agar, goma arábiga, goma de guar, goma de xantana, almidones, pectinas, como la carboximetilamilopectina sódica, derivados de quitina como el quitosan, polifructanos, inulina;

5 - ácidos poliacrílicos y las sales de los mismos;

- ácidos polimetacrílicos y las sales de los mismos, copolímeros de metacrilato;

10 - alcohol polivinílico;

- polivinilpirrolidona, copolímeros de polivinilpirrolidona con acetato de vinilo;

- combinaciones de alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona;

15 - óxidos de polialquíleno como el óxido de polietileno y óxido de polipropileno y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno.

20 Los polímeros hidrofílicos preferibles son polisacáridos, de manera más particular, derivados de celulosa y de manera más particular, derivados de éter de celulosa.

Los derivados de éter de celulosa más preferidos son hidroxipropilmethylcelulosa e hidroxipropilcelulosa, en particular hidroxipropilmethylcelulosa.

25 Los diferentes grados de viscosidad de la

hidroxipropil celulosa e hidroxipropil metilcelulosa están comercialmente disponibles.

La hidroxipropil metilcelulosa tiene preferiblemente un grado de viscosidad de aproximadamente 5 3.500 mPa.s hasta aproximadamente 100.000 mPa.s, en particular en el intervalo de aproximadamente 4.000 mPa.s hasta aproximadamente 20.000 mPa.s y de manera más particular un grado de viscosidad de alrededor de 6,500 mPa.s hasta aproximadamente 15.000 mPa.s (viscosidad 10 aparente de 2% de una solución acuosa a 20°C). Las hidroxipropil metilcelulosa ejemplares son por ejemplo, hipromelosa 2208 (DOW, Antwerp, Bélgica) o hipromelosa 2910. Se considera que en el conocimiento del experto en la técnica para reconocer la viscosidad adecuada o grado de 15 sustitución de la hidroxipropil metilcelulosa.

La hidroxipropilcelulosa que tiene una viscosidad menor de 1500 mPa.s (viscosidad aparente de una solución acuosa al 2% a 20°C) es preferida, en particular, la hidroxipropil celulosa que tiene una viscosidad en el 20 intervalo de aproximadamente 150 hasta aproximadamente 700 mPa.s, preferiblemente de 200 a 600 mPa.s, por ejemplo, Klucel EF® (Hercules, Wilminton, EUA).

Los polímeros hidrofílicos que constituyen la matriz se proporcionan principalmente para el perfil de liberación farmacocinético controlado, en particular,

gradual, lento o continuo, de la preparación. Dependiendo de la cantidad de los polímeros procesados en la preparación, el perfil de liberación puede ser afinado. Preferiblemente, la cantidad de polímero hidrófilo en la 5 presente formulación fluctúa de aproximadamente 0.01 hasta aproximadamente 80% (p/p), en particular, de aproximadamente 10% hasta aproximadamente 80% (p/p), o de aproximadamente 20% hasta aproximadamente 80% (p/p), o de aproximadamente 30% hasta aproximadamente 80% (p/p) o de 10 aproximadamente 40% hasta aproximadamente 80% (p/p). Además, cuando se usa una combinación de polímeros, la relación de polímeros también tiene influencia sobre el perfil de liberación de la preparación. Por ejemplo, cuando 15 se utiliza uno o más polímeros hidrofílicos, preferiblemente derivados de celulosa, más en particular, hidroxipropil celulosa e hidroxipropilmetylcelulosa, el porcentaje en peso (% p/p) de la hidroxipropilmetylcelulosa preferiblemente fluctúa de 0 hasta aproximadamente 16%, el porcentaje en peso de la hidroxipropil celulosa 20 preferiblemente fluctúa entre aproximadamente 25% y aproximadamente 62%. La relación de hidroxipropil celulosa a hidroxipropil metilcelulosa preferiblemente fluctúa de 1:5-5:1, de manera más preferible de 1:1 a 5:1, y de manera más preferida de 3:1 a 5:1.

25 Una combinación de diferentes polímeros ofrece la

posibilidad de combinar diferentes mecanismos mediante los cuales el ingrediente activo es liberado de la matriz. Esa combinación facilita el control del perfil de liberación farmacocinética de la preparación a voluntad. Existen tres mecanismos principales mediante los cuales un ingrediente activo puede ser liberado de una matriz hidrofílica: disolución, erosión y difusión. Un ingrediente activo será liberado por el mecanismo de disolución cuando se disperse homogéneamente en una red de matriz de un polímero soluble.

La red se disolverá gradualmente en el tracto gastrointestinal, liberando por lo tanto gradualmente su carga. El polímero de la matriz también puede ser erosionado gradualmente de la superficie de la matriz, liberando de igual modo el ingrediente activo con el tiempo. Cuando un ingrediente activo sea procesado en una matriz constituida de un polímero insoluble, este será liberado por difusión: los fluidos gastrointestinales penetran la matriz insoluble, similar a una esponja y se difunden nuevamente cargados con fármaco.

La liberación de uno o más ingredientes activos de una matriz que contiene hidroxipropil celulosa e hidroxipropilmetylcelulosa ocurre mediante conjunto combinado de mecanismos de liberación. Debido a la más alta solubilidad de la hidroxipropilmetylcelulosa en comparación con la hidroxipropil celulosa, la primera se disolverá

gradualmente y se erosionará de la matriz, mientras que la última actuará más como una primera matriz similar a una esponja que libera el ingrediente activo principalmente por difusión.

5 Al menos un tercer componente también puede comprender agentes de formulación farmacéuticamente aceptables para promover la producción, compresibilidad, apariencia y sabor de la preparación. Estos agentes de la formulación comprenden, por ejemplo, diluyentes o cargas, 10 deslizantes, agentes aglutinantes, agentes de granulación, agentes antiaglomerantes, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, tintes, pigmentos y preservativos.

La carga puede ser seleccionada de cargas solubles, por ejemplo, sucrosa, lactosa, trehalosa, 15 maltosa, manitol, sorbitol, inulina, y de cargas insolubles, por ejemplo, fosfato dicálcico o tricálcico, carbonato dicálcico, talco, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada. Una carga interesante es la lactosa, en particular, monohidrato de 20 lactosa. Pueden usarse diferentes grados de la lactosa. Un grado de lactosa preferentemente usado en la presente invención es el monohidrato de lactosa, en particular, malla 200 (por ejemplo, disponible de DMV, Veghel, Holanda). Otro tipo de monohidrato de lactosa preferido se 25 caracteriza porque 98% (p/p) de las partículas tienen un

diámetro menor de 250  $\mu\text{m}$ , 30% (p/p) a 60% (p/p) de las partículas tienen un diámetro de 100  $\mu\text{m}$  y un máximo de 15% (p/p) de las partículas tienen un diámetro menor de 45  $\mu\text{m}$ . Ese monohidrato de lactosa puede, por ejemplo, ser comprado 5 como monohidrato de lactosa del tipo DCL 11 de DMV, Veghel, Holanda. La notación DCL se refiere a "Lactosa de Compresión Directa". El número 11 se refiere al número del fabricante. Otra carga interesante es el manitol, como por ejemplo manitol grado fino o manitol de compresión directa 10 (Roquette).

El porcentaje en peso de carga preferiblemente fluctúa entre 0% hasta aproximadamente 54% (p/p), en particular, entre aproximadamente 6% y aproximadamente 54% (p/p).

15 Entre los agentes de formulación que pueden además estar comprendidos en la forma de dosificación sólida pueden mencionarse agentes como la polividona, almidón, goma acacia, gelatina, derivados de algas, por ejemplo, ácido algínico, alginato de sodio y calcio, 20 derivados de celulosa, por ejemplo, etilcelulosa, hidroxipropilmethylcelulosa, que tienen propiedades de aglutinación y granulación útiles; deslizantes como sílice coloidal, almidón o talco; lubricantes como el estearato y/o palmitato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol, parafina líquida, lauril 25

sulfato de sodio o magnesio; antiadherentes como el talco y almidón de maíz.

Además de los agentes de formulación farmacéuticamente aceptables descritos anteriormente, 5 también pueden incluirse ciclodextrinas o derivados de la mismas para mejorar la velocidad de disolución del ingrediente activo. Las ciclodextrinas que pueden ser usadas incluyen las ciclodextrinas no sustituidas y sustituidas farmacéuticamente aceptables conocidas en la 10 técnica, de manera más particular  $\alpha$ ,  $\beta$  o  $\gamma$  ciclodextrinas o los derivados farmacéuticamente aceptables de las mismas, como por ejemplo, éteres de  $\beta$ -ciclodextrina, por ejemplo, dimetil- $\beta$ -ciclodextrina y poliéteres, por ejemplo, hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina e hidroxietil  $\beta$ - 15 ciclodextrina, siendo ejemplos. Otro tipo adecuado de ciclodextrinas sustituidas es de las sulfobutilciclodextrinas. Este tipo también es contemplado en la presente invención.

Los edulcorantes adecuados incluyen sucrosa, 20 glucosa, fructosa o edulcorantes intensos, es decir, agentes con un alto poder edulcorante, en comparación con las sucrosas (por ejemplo, al menos 10 veces más dulce que las sucrosas). Los edulcorantes intensos adecuados incluyen aspartame, sacarina, sacarina sódica o potásica o cálcica, 25 acesulfame potásico, sucralosa, alitam, xilitol, ciclamato,

neomate, neohesperidin dihidrochalcona o mezclas de las mismas, taumatinina, palatinit, estevisida, rebaudiosida, Magnasweet®.

Los sabores adecuados incluyen sabores de frutas como tutti fruti, cereza, frambuesa, grosella negra o sabor fresa, o sabores más fuertes, como sabor caramero chocolate, tono dulce caramelo, sabor menta fresca, sabor fantasía, vainilla, granadina, guaraná, sabor enmascarante (Givaudan, en particular sabor enmascarante 11031-31) y similares. Pueden ser usadas combinaciones de sabores. Pueden ser usadas combinaciones de sabores.

Los tintes o pigmentos adecuados incluyen óxidos de hierro o lacas de aluminio.

Las formas de dosificación sólidas que pueden ser obtenidas por los procesos descritos anteriormente comprenden una tableta, un precursor de tabletas, cápsulas, gránulos, perlas, y un extruido.

La transformación de la mezcla de los componentes en una forma de dosificación sólida como es indicado en el punto e), respectivamente, d) de los procesos descritos anteriormente puede efectuarse usando procesos farmacéuticamente aceptables conocidos por el experto en la técnica, como por ejemplo granulación, tableteo, incluyendo la compresión directa, extrusión, llenado de cápsulas, extrusión, granulación y similares.

Una modalidad de la presente invención se relaciona por lo tanto con un proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida, en particular una tableta, que comprende los pasos de

- 5           a) proporcionar el polvo de acuerdo con el proceso de congelación por rocío anterior de la presente invención (componente a),
- 10          b) proporcionar al menos un primer ingrediente farmacéuticamente activo, en particular, sólido, (componente b) y/o proporcionar al menos un segundo ingrediente farmacéuticamente activo, en particular en forma del primer componente, con el polvo del paso a),
- 15          c) proporcionar al menos un tercer componente (componente c),
- 20          d) formar una mezcla de los mismos,
- e) extruir por fusión la mezcla,
- f) recolectar el producto extruido, y
- g) comprimir el producto extruido en una forma de dosificación sólida, en particular, una tableta.

20           Preferiblemente, en una modalidad del primer ingrediente farmacéuticamente activo, el polvo y el tercer componente son sólidos a temperatura ambiente.

Tras la extrusión el producto extruido usualmente está presente en forma de al menos una hebra que represente una forma posible del precursor de tabletas. De manera

alternativa, también es posible cortar el producto extruido, en particular, la hebra, en piezas individuales lo cual representa otra forma de precursor de la tableta en el significado de la presente invención. Esas piezas 5 individuales preferiblemente tienen o se aproximan a la dimensión longitudinal de la tableta que puede ser formada de la misma. Se encuentra ventajoso para ciertas modalidades que la hebra sea enfriada por debajo de 45°C, por debajo de la temperatura ambiente, en particular a 10 temperaturas inferiores a 10°C antes del corte.

El proceso para preparar una forma de dosificación sólida en el significado de la invención preferentemente requiere al menos los componentes a), b) y c), respectivamente, a) y c) son mezclados homogéneamente 15 antes de transformar la mezcla en una forma de dosificación sólida, en particular, para la extrusión por fusión, preferiblemente mientras al menos, los componentes a) y b) y el tercer componente c), respectivamente, a), y el tercer componente se encuentran en su estado sólido.

Con el proceso para la preparación de una forma 20 de dosificación sólida, preferiblemente un extruido, preferiblemente al menos un 5% en peso del ingrediente farmacéuticamente activo, al menos el 20% en peso de al menos un tercer componente, en particular, que comprende, 25 que consiste de manera más particular de, polí(óxido de

etileno) e hidroxipropilmethylcelulosa, y al menos 3% en peso del polvo congelado por rocío, que comprende en particular, que consiste más en particular de, un aceite de vitamina y polialquilenglicol, en particular, tocoferol y 5 PEG 6000 son usados. Aquellos polvos son particularmente preferidos como polvos congelados por rocío los cuales comprenden 50% en peso o menos, en particular, 25% en peso o menos, de manera más particular 10% en peso o menos, de manera aún más particular 8% en peso o menos, y de manera 10 aún más particular 6% en peso o menos o 4% en peso o menos, del primer componente, sobre la base en el peso total del polvo congelado por rocío.

De acuerdo con otro aspecto del objetivo de la presente invención, se enseña un proceso para la preparación de una tableta para aplicación farmacéutica como una forma de dosificación oral que comprende los pasos de proporcionar al menos un precursor de tableta obtenido de acuerdo con un proceso de la presente invención, en particular obtenido de acuerdo con el proceso de extrusión 15 por fusión de la presente invención como se describió aquí anteriormente, someter el precursor de la tableta a un punzón de tableta, y recolectar la tableta o tabletas del punzón tableteador después del paso de compactación/paso de compresión. De acuerdo con un modo de ejecución del 20 proceso, el precursor de tableta es cortado del extruído en 25

forma de una pieza individual, que se aproxima en particular a las dimensiones de la tableta final, la pieza es transferida a la prensa de tableteo y sometida al paso de compactación/paso de compresión, después de lo cual la 5 tableta comprimida es recolectada del punzón tableteador. De manera alternativa, el precursor de tableta en forma de una hebra extruida es transferido a la prensa de tableteo y es sometido a un paso de compactación/paso de compresión, después de lo cual las tabletas compactadas son 10 recolectadas del punzón tableteador. En otra modalidad, el proceso para la preparación de la tableta incluye el precursor de tableta extruido en forma de una pieza individual cortada o precursor de tableta en forma de hebra se someta al paso de compactación/paso de compresión cuando 15 esté aún caliente del proceso de extrusión por fusión. De manera alternativa, este proceso incluye que el precursor de tableta en forma de una pieza individual cortada o el precursor de tableta en forma de una hebra sea sometido al paso de compactación/paso de compresión mientras tenga una 20 temperatura superior a la temperatura ambiente e inferior a la temperatura de fusión o intervalo de fusión de al menos un segundo y al menos un tercer componente en el precursor de la tableta. Por supuesto también es posible que el precursor de tableta en forma de una pieza individual 25 cortada o el precursor de tableta en forma de una hebra sea

sometido al paso de compactación/paso de compresión mientras tenga una temperatura inferior a la temperatura ambiente, en particular inferior a 15°C.

Lo anterior puede derivarse que de acuerdo con 5 una modalidad, la presente invención también se relaciona con un proceso para producir una tableta, que comprende los pasos de:

a) proporcionar un polvo de acuerdo con un proceso que comprende los pasos de proporcionar al menos un 10 primer componente que está en forma líquida a temperatura ambiente, que tiene en particular una consistencia líquida viscosa como por ejemplo un aceite; o que tiene una consistencia cerosa a temperatura ambiente, en particular un componente el cual es un sólido o semisólido a 15 temperatura ambiente y que tiene un inicio de la fusión en el intervalo de temperatura de 15°C a 40°C, proporcionar al menos un segundo componente que tenga una temperatura de fusión o intervalo de fusión en el intervalo de por encima de la temperatura ambiente hasta por debajo de la 20 temperatura de degradación del primer componente, en particular en el intervalo de por encima de la temperatura ambiente a 120°C, de manera más particular en el intervalo de >40°C a 120°C, de manera aún más particular en el intervalo de 50°C a 120°C, de manera aún más particular en 25 el intervalo de 55°C a 120°C o no por encima de 90°C,

formar una mezcla líquida homogénea que comprende al menos un primer componente y al menos un segundo componente agitando y calentando la mezcla para mantener la mezcla a una temperatura en el intervalo de por encima del punto de fusión o intervalo de fusión del segundo componente y por debajo de la temperatura de degradación del primer componente, en particular en el intervalo de por encima del punto de fusión o intervalo de fusión el segundo componente hasta 120°C y de manera más preferible no superior a 90°C,

5 transferir la mezcla líquida a al menos una unidad de congelación por rocío mediante al menos una unidad de transferencia, la cual está adaptada para mantener la mezcla en su forma líquida durante su transferencia, congelar por rocío la mezcla y aislar el polvo obtenido entre la congelación por rocío (componente a),

10 b) proporcionar al menos un ingrediente farmacéuticamente activo (componente b),

c) proporcionar al menos un tercer componente (componente c),

15 d) formar una mezcla que comprende los componentes a, b y c,

e) extruir por fusión la mezcla,

f) recolectar el producto extruído, en particular en forma de al menos una hebra o en forma de piezas individuales obtenidas cortando al menos una hebra;

g) someter el producto extruido, en particular en forma al menos una hebra o en forma de piezas individuales obtenido cortando al menos una hebra, a una prensa de tableteo; y

5 h) recolectar la tableta o tabletas de la prensa de tableteo después del paso de compactación/paso de compresión.

En una modalidad preferida, al menos un primer componente es un componente, en particular alfa tocoferol, 10 y al menos un segundo componente es un componente, en particular polialquilen glicolpolialquilen glicol, de manera más particular, poli(etilen)glicol, de manera aún más particular PEG 6000.

La presente invención también se relaciona con 15 una forma de dosificación sólida, en particular una tableta, obtenible por u obtenida con el proceso como se describió aquí anteriormente. La forma de dosificación sólida también puede ser un precursor de tableta del producto resultante del proceso de extrusión por fusión 20 descrito anteriormente, el precursor de tableta puede ser comprimido además en una tableta.

Con la presente invención se ha encontrado, de manera sorprendente que aún muy bajas cantidades de un compuesto líquido o ceroso, por ejemplo un aceite pueden 25 distribuirse homogéneamente en un material el cual es

sólido a temperatura ambiente para formar un producto en forma de polvo, que tiene preferiblemente una distribución de tamaño de partícula pequeña y que es adecuado para ser usado para la preparación de una forma de dosificación sólida, en particular una tableta farmacéutica. Con el proceso de la presente invención, ahora es posible, de manera ventajosa, incorporar a pequeñas cantidades de excipientes que no son sólidos a temperatura ambiente, sino que son líquidos o cerosos, en una forma de dosificación sólida, por ejemplo una tableta en una forma homogénea. Además, es posible ajustar finamente esas pequeñas cantidades de producto que son líquidos o cerosos a temperatura ambiente en las formulaciones finales. Por ejemplo, es posible ajustar finamente las cantidades de vitamina E/tocoferol en una formulación de tableta en el intervalo de aproximadamente 0.05 hasta aproximadamente 0.5% en peso sobre la base del peso de la tableta, el perfil de propiedades de la tableta puede ser optimizado, por ejemplo, en términos de la estabilidad al almacenamiento y la facilidad de formulación. La característica de estabilidad al almacenamiento ventajosa no únicamente es una ventaja para la tableta en sí sino también para el precursor de la tableta que esté siendo usado en el paso de compactación/paso de compresión de la tableta. Es decir, que no existe la necesidad de someter

inmediatamente el precursor de la tableta extruído al paso dé compactación/paso de compresión de la tableta, prolongando en gran medida por lo tanto el modo de operación del fabricante de la tableta. Por ejemplo, aún es 5 posible embarcar el precursor de la tableta de la presente invención de una instalación de producción a otro sitio de producción sin afectar la eficacia de la formulación de la tableta farmacéutica final. Otro beneficio de la presente invención es que los productos en forma de polvo obtenidos 10 por el proceso de congelación por rocío de la presente invención regularmente no tienden a adherirse a temperatura ambiente.

Las características descritas en la descripción así como en las reivindicaciones pueden ser usadas 15 esencialmente solas o en combinación para la realización de la invención en diferentes modalidades. Las diferentes modalidades descritas para el proceso de congelación por rocío también se aplican al proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida. Como se usa aquí, el 20 término "aproximadamente" significa  $\pm$  10% del valor.

### Ejemplos

Ejemplo 1:

Preparación de polvo congelado por rocío que 25 tiene la siguiente composición:

DL-alfa-tocoferol (Vitamina E) 4.00% en peso  
Polietilen Glicol 6000 (PEG 6000) 96.00% en peso

Proceso de preparación de la masa fundida:

5 Fueron pesadas las cantidades requeridas de  
Vitamina E y PEG 6000. Un tanto de alimentación de acero  
inoxidable del tamaño adecuado con mezclador equipado con  
un sistema de control de temperatura Chromalox Micro Therm  
fue purgado con nitrógeno. Se agregó lentamente el PEG 6000  
10 al tanque de alimentación. Una vez parcialmente fundido,  
este fue agitado en un mezclador para promover la fusión.  
Una vez que se agregó y fundió completamente el PEG 6000,  
se mantuvo una temperatura de la masa fundida de 80°C. El  
tanque fue purgado continuamente con nitrógeno. Se agregó  
15 la Vitamina E al PEG 6000 fundido. Se continuó mezclando  
durante al menos 10 minutos antes de comenzar la  
congelación por rocío. Se mantuvo la agitación a través del  
proceso de congelación por rocío.

20 Proceso de congelación por rocío:

Los controladores térmicos para las líneas de  
alimentación fueron ajustados a 90°C y precalentado durante  
al menos 30 minutos.

25 Comenzó el proceso de congelación por rocío:

Aparato: Niro-PSD-2® (boquilla de dos fluidos con un diámetro de orificio de 2.0 mm)

Gas de atomización: nitrógeno ( $80^{\circ}\text{C}$ )

Presión del gas de atomización 1.0 barios

5 Gas de proceso: nitrógeno, velocidad de flujo 425

CMH

Velocidad de alimentación: 9 kg/h

Temperatura de salida:  $10^{\circ}\text{C}$

Temperatura del condensador:  $0^{\circ}\text{C}$ .

10

Recolección del polvo congelado por rocío

El polvo congelado por rocío fue recolectado del ciclón en tambores de producto (purgado con nitrógeno durante un mínimo de 5 minutos antes de sellar).

15

Ejemplo 2 (ejemplos comparativos)

Preparación de polvo que contiene vitamina E

El propósito principal fue dividir una cantidad pequeña de vitamina E en una mezcla de polvo. La mezcla de polvo consistió de Tapentadol HCl, Oxido de Polietileno 7M, Hidroxipropil metilcelulosa y Polietilen glicol 6000.

a)) absorción de la Vitamina E sobre un soporte sólido

Una forma de incorporar una pequeña cantidad de un líquido como la Vitamina E en un polvo es absorbiendo primero el líquido a un soporte sólido, mezclando entonces

25

con el resto de los excipientes sólidos. Si la dilución es importante, esta puede ser efectuada geométricamente, por ejemplo la vitamina E que contiene el soporte es mezclada con uno o más de los polvos sólidos (para obtener una cierta dilución) y la mezcla obtenida es diluida nuevamente con el mismo u otros polvos sólidos.

Primero se trató de absorber la vitamina E sobre uno de los excipientes, es decir el óxido de polietileno (PEO) 7M el cual es uno de los componentes principales de la mezcla de polvo. Se trató de recubrir 1 parte de la Vitamina E sobre 9 partes de PEO. La distribución de la Vitamina E sobre el PEO 7M no fue exitosa.

b) Por lo tanto, se introdujo un soporte, es decir un polvo específicamente usado por su gran área superficial, de modo que la cantidad necesaria pueda ser tan poca como sea posible para no interferir demasiado en las características de la formulación original.

Se seleccionó Neusilin (metasilicato de magnesio y aluminio amorfo sintético) como soporte sólido para la absorción de la Vitamina E debido a su alta superficie específica y naturaleza químicamente inerte propuesta. Se usaron dos grados de Neusilin disponible grades (Fuji Chemical Industry Co.), US2 y UFL2 para seleccionar la capacidad de absorción para la Vitamina E.

Las mezclas de Vitamina E-Neusilin fueron

preparadas en un granulador de corte alto a escala de laboratorio Pro-C-epT Mi-Pro con un tazón de 250 ml, sin camisa de calentamiento y sin emplear una jeringa de dosificación Mini-Pro y sistema de circuito cerrado. El 5 Neusilin, Vitamina E y Fe<sub>2</sub>Cb fueron pesados y transferidos al tazón de granulación y cortados hasta el punto en el que la calidad del producto no se dañara más. El Fe<sub>2</sub>Cb fue agregado en una concentración al 1% como un colorante para verificar visualmente la homogenicidad de las mezclas. La 10 Vitamina E fue calentada a aproximadamente 40°C para reducir la viscosidad y de este modo permitir un mejor pesaje y distribución.

Vitamina E sobre Neusilin (1 :1 p:p)

15 El Neusilin tipo US2 da una distribución extremadamente pobre de la Vitamina E con la formación de grumos muy grandes.

El aspecto inicial del ULF2 recubierto fue en de la absorción exitosa de la vitamina sobre el Neusilin ULF2, 20 aunque también estuvieron presentes algunos grumos. Con el tiempo sin embargo la mezcla comenzó a aglomerar fuertemente. Dentro de un día, el efecto fue ya pronunciado, después de varios días la aglomeración fue tal que se formó un gránulo de tamaño de partícula grande en 25 lugar del polvo recubierto.

Debido a la clara diferencia en la distribución de Vitamina E con Neusilin grados US2 y UFL2, se efectuaron experimentos adicionales para preparar la premezcla y diluciones adicionales con ULF2.

5                   c) Preparación de una premezcla (dilución del soporte recubierto (Vitamina E sobre Neusilin) con excipientes adicionales)

El Neusilin ULF2 recubierto con Vitamina E (1:1 p:p) fue tamizado a través de un tamiz de 75 $\mu\text{m}$  y se mezcló 10 primero 1 g de soporte recubierto con 24g poli(óxido de etileno) (PEO) 7M como un excipiente inerte (= 1/25 paso de dilución) (premezcla). A continuación, se mezclaron 2.5 g de esta premezcla nuevamente con 47.5 g de PEO 7M (= 1/20 paso de dilución) (mezcla final) para arribar a una 15 relación de 1/500. Las mezclas fueron preparadas usando el mezclador Turbula.

El aspecto de la premezcla y la mezcla final fue homogéneo al ojo. Esas mezclas fueron reexaminadas después de más de una semana y permanecieron estables mientras que 20 la neusilin - Vitamina E sin diluir se aglomeró completamente con el tiempo como se indicó anteriormente. En este experimento, se usó un tamiz muy fino (tamiz de 75  $\mu\text{m}$ ) el cual no es práctico a escala industrial.

Vitamina E sobre Neusilin ULF2 (1:2.5 p:p)

25                   Para mejorar la calidad de la mezcla deben ser

evitados los grumos de Neusilin. Esto incluye la formación de grumos en el granulador así como prevenir la tendencia de aglomeración después de la producción. Por lo tanto la relación de Neusilin se incrementó para tratar de 5 estabilizar la mezcla de soporte/Vitamina E. Para ayudar a prevenir la formación de grumos la Vitamina E fue agregada con una jeringa en lugar de ser pesada sobre el neusilin como un todo. Adicionalmente, se intentó la opción de la dilución inmediata del soporte recubierto en un todo.

10 Además se evaluó la necesidad de tamizar. Hasta este punto un solo lote de Neusilin fue recubierto, dividido en 4 fracciones, de las cuales 2 no fueron procesadas adicionales pero una fue tamizada (tamiz de 500 $\mu\text{m}$ ) y 2 fracciones usadas para producir premezclas nuevamente con 15 una premezcla tamizada (el soporte recubierto fue tamizado sobre un tamiz de 500 $\mu\text{m}$  (adaptado más para la producción a escala en comparación con un tamiz de 75 $\mu\text{m}$ ) y entonces diluidas (dilución 1/25) con PEO).

Se encontró que el calentamiento de la Vitamina E 20 (40 $^{\circ}\text{C}$ ) es necesario para hacer disminuir la viscosidad lo suficiente para permitir el llenado de la jeringa. Usando la jeringa, la formación de grumos se redujo en gran medida puesto que previamente la vitamina E podría adherirse a las paredes del granulador y de este modo producir grumos 25 después de la descargar del tazón.

El incremento de la cantidad de Neusilin ayudó a reducir el grado de formación de aglomerado pero aún no lo previno lo suficiente. Cuando el polvo obtenido fue tamizado, este estaba inicialmente libre de aglomerados 5 pero ya después de un día no fue distingible del soporte no tamizado.

Se observó que la distribución de la Vitamina E en la premezcla se limitó a una dispersión cruda de aglomerados de soporte. También la distinción de los 10 aglomerados colorados y polvo casi blanco se incrementó ligeramente con el tiempo, indicando un sistema inestable.

Vitamina E sobre Neusilin ULF2 con EtOH (1:2.5:0.8 p:p):

Para mejorar aún más la distribución de Vitamina E sobre Neusilin con minimización de la formación de agregados, se seleccionó un solvente miscible en Vitamina E para modificar en gran medida la viscosidad de la Vitamina E oleosa, espesa. En este experimento se mezclaron 2.77g de Vitamina E con 2.22g de Etanol 96° antes de llenar la jeringa de dosificación. La mezcla tomó lugar en el Mi-Pro usando un tazón de 250ml. La solución de Vitamina E / etanol fue inyectada en el tazón que contenía 7.1g de Neusilin UFL2 y ca 100 mg de óxido de hierro. De acuerdo a lo indicado por el experimento anterior, se produjeron 4 20 fracciones de un solo lote de recubrimiento. Dos fracciones 25

fueron el soporte recubierto sin procesar del cual únicamente uno de tamizó a través de un tamiz de 500 µm y dos fracciones fueron diluidas adicionalmente a premezclas nuevamente siendo tamizadas (el soporte recubierto fue 5 tamizado sobre un tamiz de 500µm y entonces diluido con PEO). Las premezclas consistieron de 1 parte de Neusilin recubierta con 19 partes de PEO 7M para dar un factor de dilución de 1/20 para la premezcla. Todas las fracciones fueron secadas durante la noche a 30°C bajo un vacío de 250 10 mbarias.

Usando el etanol, la Vitamina E no necesitó ser calentada ya para permitir un llenado de la jeringa, lo cual se considera una ventaja puesto que la Vitamina E es un antioxidante fuerte, mejor no expuesta a demasiado calor. Técnicamente el recubrimiento de soporte puede ahora efectuarse completamente sin formación de grumos en el tazón de granulación. Con el tiempo sin embargo el soporte no diluido comenzó a aglomerarse ya sea antes de ser tamizado o no. El aspecto de las premezclas fue homogéneo 15 bajo la amplificación. Después del secado las fracciones efectuarse completamente sin formación de grumos en el tazón de granulación. Con el tiempo sin embargo el soporte no diluido comenzó a aglomerarse ya sea antes de ser tamizado o no. El aspecto de las premezclas fue homogéneo 20 bajo la amplificación. Después del secado las fracciones realmente no parecieron crear aglomeración adicional en las muestras.

En experimentos adicionales se mostró que también 25 puede obtenerse un resultado satisfactorio con menos etanol.

De esos experimentos está claro que el sistema de soporte con Vitamina E sobre Neusilin (metasilicato de magnesio y aluminio amorfos sintéticos) no es estable puesto que el Neusilin finamente pulverizado tiende a aglomerarse fuertemente con el tiempo. El uso de etanol como solvente es benéfico para mejorar la distribución de la Vitamina E en el polvo, aún cuando se introduzca un solvente orgánico en el proceso lo cual puede tener implicaciones de seguridad indeseables. En conclusión, la incorporación de Vitamina E en un polvo sólido por mezclado fue únicamente posible a través del uso de un soporte y un solvente como vehículo. El polvo de soporte recubierto obtenido no fue estable físicamente necesitó ser diluido inmediatamente por una porción de un excipiente que constituye la composición de la formulación (en los experimentos anteriores como una porción de PEO).

### Ejemplo 3

#### Congelación por rocío de Vitamina E y PEG 6000

El PEG 6000 fue pesado y fundido en una placa de calentamiento fuera de línea. Solo ligeramente antes de que los experimentos tomaran lugar se agregó una cantidad apropiada de Vitamina E y se mezcló mecánicamente con el PEG 6000. La mezcla fue calentada de aproximadamente 75 a 80°C y transferida a la boquilla de rocío del secador de

rocío Mobile Minor por líneas de alimentación calientes.

La mezcla fue rociada a través de una boquilla de dos fluidos con N<sub>2</sub> precalentado a 100°C. El gas de enfriamiento fue también N<sub>2</sub> el cual tenía una temperatura de entrada de 11 a 13°C y una temperatura de salida en el intervalo de 20-26°C. Después del rocio las partículas fueron recolectadas en el ciclón del secador de rocio.

Los experimentos fueron conducidos por diferentes concentraciones de Vitamina E (1%, 2% o 4% (p/p) de la contenido real de Vitamina E. La congelación por rocio de la Vitamina E con PEG 6000 fue exitosa. El producto congelado por rocio fue obtenido en un estado finamente pulverizado sin ser adherente o tener mucha aglomeración. La pérdida de producto en la cámara de rocio también fue mínima puesto que se obtuvieron altos rendimientos. El aspecto de la Vitamina E-PEG fue homogéneo en color sin zonas parduscas, indicativas de la Vitamina E separada, manchas en los polvos o contra las paredes de la cámara.

20 Ejemplo 4

Pruebas de Estabilidad

Los polvos preparados pro absorción de Vitamina E sobre un soporte o los polvos preparados por congelación por rocio (preparados de acuerdo con el Ejemplo 3) fueron colocados en botellas de vidrio y almacenados bajo

diferentes condiciones (5°C y 30°C/Humedad Relativa del 75%). La concentración de Vitamina E "activa" (Vitamina E la cual aún tiene actividad antioxidante) fue determinada por ensayo de CLAP y la apariencia de los polvos fue 5 inspeccionada visualmente.

Se probaron las siguientes mezclas de soporte recubierto:

Tabla 1: Composiciones y contenido calculado para polvo de Neusilin 1 y polvo de Neusilin 2

10	Polvo de	MATERIAL	CANTIDAD	PORCENTAJE
	Neusilin 1		(g)	
		Vitamina E	4.0	30.0%
15	Soporte	Etanol	1.3	10.0%
		Neusilin ULF2	8.0	60.2%
	Premezcla	Soporte	12.0	6.7%
		PEO 7M	168.0	93.3%
20		Vitamina E	3.60	2.0%
	Calculado <sup>a</sup>	Neusilin ULF2	7.22	4.0%
		PEO 7M	168.0	94.0%

	Polvo de	MATERIAL	CANTIDAD	PORCENTAJE
	Neusilin 2		(g)	
		Vitamina E	4.0	30.0%
	Soporte	Etanol	1.3	10.0%
5		Neusilin ULF2	8.0	60.2%
	Premezcla	Soporte	12.0	6.7%
		PEO 7M	168.0	93.3%
10		Vitamina E	3.60	2.0%
		Etanol	1.20	0.7%
	Calculado <sup>b</sup>	Neusilin ULF2	7.22	4.0%
		PEO 7M	168.0	93.3%

<sup>a</sup>Los cálculos asumen que todo el EtOH ha sido  
15 removido de la mezcla.

<sup>b</sup>Los cálculos asumen que la cantidad total de  
EtOH está aún presente en la premezcla.

Las mezclas fueron preparadas como sigue:

En un primer paso todo el neusilin fue recubierto  
20 con la mezcla de Vitamina E/EtOH en el Mi-Pro (tazón de  
0.25 L, velocidad de impelente de 200-400 rpm, velocidad de  
contador de 500-650 rpm durante 45 minutos). Después de  
vaciar el tazón, se produjo la fracción 1 mezclando 5 g de  
neusilin recubierto con 70g de PEO 7M en el Pro-C-epT (12  
25 minutos a una velocidad del impelente de 250 rpm en un

tazón de 0.25L). Cuando este fue a su vez vaciado, se produjo la fracción 2 con 4.5g de Neusilin recubierto y 63.0g de PEO 7M (16 minutos a una velocidad del impelente de 250 rpm en el tazón de 0.25 L). Las fracciones 1 y 2  
5 tienen las mismas composiciones relativas pero la diferencia es que la fracción 2 (= polvo de Neusilin 1) fue secada posteriormente a 25°C bajo un vacío de 300 mbarias durante 16 horas, mientras que la fracción 1 (= polvo de Neusilin 2) no.

10 Se encontró que las premezclas basadas en neusilin son estables. En efecto, el contenido de vitamina E cayó bastante después de un mes a 30°C/75% de HR de modo que el estudio de aquellas muestras fue descontinuado.

15 El polvo congelado por rocío preparado como se describió anteriormente (véase el Ejemplo 3) también fue sometido a las mismas condiciones. Para cada concentración de Vitamina E (1%, 2% y 4% p/p) se probó una pequeña cantidad de una porción de tamaño de partícula grande. El tamaño de partícula fue ajustado ajustando la velocidad de alimentación, el diámetro de la boquilla y/o porcentaje de N<sub>2</sub> durante el proceso de congelación por rocío).

20 Los resultados se recabaron en la siguiente Tabla 2:

	Condi- ción	Tiempo	Apa- riencia	Contenido de Vit. E activa (Ensayo por CLAP)
5	PEG 6000 con 1% p/p de Vit. E en polvo congelado por rocio: tamaño de partícula grande (d50 promedio: 73 $\mu$ m)	Inicial	PASA	97.7
		5 °C	Después de 1 mes	PASA 97.2
			Después de 3 mes	PASA 95.1
		30 °C/75%	Después de 1 mes	PASA 92.1
		de HR	Después de 3 mes	PASA 82.4
10	PEG 6000 con 1% p/p de Vit. E en polvo congelado por rocio: tamaño de partícula pequeño (d50 promedio: 40 $\mu$ m)	Inicial	PASA	110.8
		5 °C	Después de 1 mes	PASA 110.4
			Después de 3 mes	PASA 115.5
		30 °C/75%	Después de 1 mes	PASA 103.4
			Después de 3 mes	PASA 85.1
15	PEG 6000 con 2% p/p de Vit. E en polvo congelado por rocio: tamaño de partícula grande (d50 promedio: 43 $\mu$ m)	Inicial	PASA	95.1
		5 °C	Después de 1 mes	PASA 94.7
			Después de 3 mes	PASA 100.8
		30 °C/75%	Después de 1 mes	PASA 91.1
			Después de 3 mes	PASA 81.1
20				

	PEG 6000 con 2% p/p de Vit. E en polvo congelado por rocío: tamaño de partícula pequeño (d50 promedio: 12 $\mu$ m)		Inicial	PASA	82.5
5		5 °C	Después de 1 mes	PASA	85.2
			Después de 3 mes	PASA	86.9
		30 °C/75% de HR	Después de 1 mes	PASA	81.9
10		30 °C/75% de HR	Después de 3 mes	PASA	85.0
15			Inicial	PASA	79.2
		5 °C	Después de 1 mes	PASA	78.5
			Después de 3 mes	PASA	88.3
20		30 °C/75% de HR	Después de 1 mes	PASA	76.0
			Después de 3 mes	PASA	66.0
	PEG 6000 con 5% p/p de Vit. E en polvo congelado por rocío: tamaño de partícula grande (d50 promedio: 40 $\mu$ m)		Inicial	PASA	80.2
		5 °C	Después de 1 mes	PASA	78.6
			Después de 3 mes	PASA	73.2
		30 °C/75% de HR	Después de 1 mes	PASA	77.2
			Después de 3 mes	PASA	79.3

Los polvos congelados por rocío mostraron una estabilidad aceptable a 5°C. Las muestras con 1% de Vitamina E parecieron un poco menos estables que las otras

muestras que tienen un contenido de Vitamina E mayor. A 30°C/75% de HR, la paridad de Vitamina E en los polvos congelados por rocío fue mayor debido a que la refrigeración es probablemente predecible.

5 Sobre la base de los datos anteriores puede observarse que el sistema de soporte no es práctico para la elaboración (uso de solvente, necesario para el premezclado directo para mitigar la inestabilidad / desmezclado físico) y tampoco es químicamente estable (el ensayo de Vitamina E 10 cae muy rápidamente). La congelación por rocío en el significado de la presente invención facilita en gran medida la elaboración confiable de sistemas pulverizados que comprenden pocas cantidades de, en particular líquidos, como aceites de Vitamina en un segundo componente sólido, y 15 parece más prometedor que la absorción de Vitamina E sobre soportes.

Ejemplo 5

Uniformidad la mezcla (BU)

Composición de mezcla de polvo 1:

20 Tapentadol HCl 58.24 mg  
Oxido de Polietileno WSR 303  
Hidroxipropil metilcelulosa  
Polietilen glicol 6000  
Polvo congelado por rocío de Polietilen glicol  
25 6000 y alfa tocoferol (4.56 % de Vitamina E en el polvo

congelado por rocío) 13.16 mg

Peso total del polvo 400 mg

Composición de mezcla de polvo 2:

5 Tapentadol HCl 291.20 mg

Oxido de Polietileno WSR 303

Hidroxipropil metilcelulosa

Polietilen glicol 6000

Polvo congelado por rocío de Polietilen glicol

10 6000 y alfa tocoferol (4.56 % de Vitamina E en el polvo  
congelado por rocío) 15.35 mg

Peso total del polvo 700 mg

De las composiciones de mezcla de polvo 1 y 2, se  
prepararon lotes de 240 kg.

15 El polvo congelado por rocío fue preparado de acuerdo con un proceso análogo como se describe en el ejemplo 3. Los componentes individuales de la mezcla fueron desaglomerados si es necesario (tamizados usando un separados Sweco con malla 20 o después de un método manual  
20 pasivo usando una malla 20), entonces pesados e introducidos en una bandeja 800L IBC. Después de 20 minutos de mezclar en un mezclador Bohle a 6 rpm, la bandeja fue abierta para tomar muestras de 10 lugares diferentes en la bandeja usando un tomador de muestras.  
25 La uniformidad de la mezcla de Vitamina E (BU) fue

determinada determinando el contenido de Vitamina E activa de las mezclas recolectadas por ensayo por CLAP y calculando el % de desviación estándar relativa la cual es una medida de la uniformidad de Vitamina E en las 5 muestras.

Para las muestras 1, 3 se prepararon lotes de 240 kg y el % de desviación estándar relativa para el contenido de Vitamina E para el primer lote fue de 1.5%, para el segundo lote de 2.3% y el tercer lote 2.9%.

10 Para las mezclas 2, 3 se prepararon lotes de 240 kg y el % de desviación estándar relativa para el contenido de Vitamina E para el primer lote fue de 2.9%, para el segundo lote de 1.8% y para el tercer lote 1.7%.

Esos resultados muestran una buena BU.

15

#### Ejemplo 6

Uniformidad del contenido (CU) de la tableta:

Composición de mezcla de polvo 3:

Tapentadol HCl 58.24 mg

20 Oxido de Polietileno WSR 303

Hidroxipropil metilcelulosa

Polietilen glicol 6000

25 Polvo congelado por rocío de Polietilen glicol 6000 y alfa tocoferol (4 % de Vitamina E en el polvo congelado por rocío) 15.00 mg

Peso total del polvo 400 mg

Composición de mezcla de polvo 4:

Tapentadol HCl 291.20 mg

5 Oxido de Polietileno WSR 303

Hidroxipropil metilcelulosa

Polietilen glicol 6000

Polvo congelado por rocío de Polietilen glicol

6000 y alfa tocoferol (4 % de Vitamina E en el polvo

10 congelado por rocío) 17.50 mg

Peso total del polvo 700 mg

Las mezclas de polvo 3 y 4 fueron preparadas como

se describe en el ejemplo 5. Las tabletas fueron preparadas

a partir de las composiciones de mezclas de polvo 3 y 4

15 como sigue. Las mezclas de polvo fueron extruidas en un

extrusor de doble tornillo cogiratorio; las hebras

resultantes fueron ampliadas y cortadas en piezas

individuales las cuales fueron comprimidas en tabletas de

400 mg (con un contenido de 50 mg de tapentadol)

20 respectivamente 700 mg (con un contenido de 250 mg de

tapentadol). Las tabletas recolectadas fueron recubiertas

con película en un recubridor de película de bandeja

perforada con una suspensión consistente de 20% p/p de

polvo de recubrimiento farmacéutico en agua purificada.

25 La suspensión de recubrimiento fue aplicada sobre los

núcleos de la tableta al nivel de 3% p/p, después de lo cual las tabletas fueron secadas, y el lote fue mezclado para análisis. De 30 tabletas preparadas de cada mezcla, el contenido de Vitamina E activo fue determinado por 5 ensayo por CLAP y el % de desviaciones estándar relativas fue calculado como una medida de la uniformidad de contenido (CU) de la Vitamina E en las tabletas.

El % de desviación estándar relativa en las 10 tabletas de 400 mg preparadas de la mezcla 3 fue de 4.96% y el % desviación estándar relativa para las tabletas de 700 mg preparadas de la mezcla 4 fue de 3.87 %.

Esos resultados muestran una buena CU.

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Proceso para preparar un polvo que comprende los pasos de i) proporcionar al menos un primer componente - que está en forma líquida a temperatura ambiente; o - que es un sólido o semisólido a temperatura ambiente y que tiene un inicio de fusión en el intervalo de temperatura de 15°C a 40°C, ii) proporcionar al menos un segundo componente que tiene un punto de fusión o intervalo de fusión por encima de la temperatura ambiente y que comprende o consiste de polialquilenglicol. iii) formar una mezcla líquida homogénea que comprenda al menos un primer componente y al menos un segundo componente agitando y calentando la mezcla a o manteniendo la mezcla a una temperatura en el intervalo de por encima del punto de fusión o intervalo de fusión del segundo componente y hasta 120°C, iv) transferir la mezcla líquida al menos una unidad de congelación por rocío por medio de al menos una unidad de transferencia, la cual está adaptada para mantener la mezcla en su forma líquida durante su transferencia, v) congelar por rocío la mezcla, y vi) aislar el polvo obtenido tras la congelación por rocío.

2. Proceso según la reivindicación 1, donde al menos un primer componente comprende o representa aceite de vitamina, lecitina o simeticona.

25 3. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, donde

al menos un primer componente comprende o consiste de tocoferol y/o derivados de tocoferol.

4. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde al menos un segundo componente comprende o consiste de polietilen glicol.

5. Proceso según la reivindicación 4, donde un polietilen glicol es polietilen glicol 6000.

6. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la unidad de transferencia comprende al menos una línea de alimentación y al menos una bomba, donde al menos la línea de alimentación está adaptada para ser calentada.

7. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la mezcla líquida homogénea formada en el paso iii) comprende al menos 50% en peso de al menos un segundo componente y 50% en peso o menos de al menos un primer componente.

8. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde la mezcla líquida homogénea formada en el paso iii) comprende de 92% en peso hasta 99.9% de al menos un segundo componente, y de aproximadamente 0.1% en peso hasta aproximadamente 8% en peso de al menos un primer componente.

9. Proceso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el punto de fusión o

intervalo de fusión del segundo componente está en el intervalo de > 40 °C a 120 °C.

10. Polvo obtenido por el proceso de cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

5 11. Polvo según la reivindicación 10, que comprende o consiste de 92% en peso al 99.9% en peso de polialquilen glicol como al menos un segundo componente, y de 0.1% en peso a 8% en peso de tocoferol como al menos un primer componente.

10 12. Polvo según la reivindicación 10 u 11, que tiene una distribución de tamaño de partícula  $d_{50}$  en el intervalo de 40 $\mu\text{m}$  a 300 $\mu\text{m}$ .

15 13. Uso de un polvo según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 para la preparación de una forma de dosificación sólida que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo.

20 14. Uso según la reivindicación 13, donde la forma de la dosificación sólida que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, al menos un polí(óxido de alquileno), al menos un derivado de éter de celulosa, al menos un polialquilen glicol y al menos un aceite de vitamina.

25 15. Uso según la reivindicación 14, donde el aceite de vitamina está presente en una cantidad de menos de 1% en peso, sobre la base del peso total de la forma de

dosificación sólida.

16. Proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida, que comprende los pasos de: a) proporcionar un polvo de acuerdo con el proceso según 5 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, (componente a), b) proporcionar al menos un ingrediente farmacéuticamente activo (componente b), c) proporcionar al menos un tercer componente (componente c), d) formar una mezcla que comprende los componentes a, b y c, e) transformar la 10 mezcla en la forma de dosificación sólida.

17. Proceso según la reivindicación 16, donde al menos un tercer componente (componente c) es seleccionado del grupo que consiste de poli (óxido de alquíleno), poli 15 (alcohol vinílico), hidroximetil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa y carboximetil celulosa.

18. Proceso para la preparación de una tableta según la reivindicación 16 ó 17 que comprende los pasos de: a) proporcionar un polvo de acuerdo con el proceso según 20 cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, (componente a), b) proporcionar al menos un ingrediente farmacéuticamente activo (componente b), c) proporcionar al menos un tercer componente (componente c), d) formar una mezcla que comprende los componentes a, b y c, e) extruir por fusión 25 la mezcla, f) recolectar el producto extruido, y g)

comprimir el producto extruido en una tableta.

5

10

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a un proceso para preparar un polvo que comprende los pasos de proporcionar al menos un primer componente que está en forma líquida a temperatura ambiente, que tiene en particular una consistencia líquida viscosa, como por ejemplo un aceite; o que tiene una consistencia cerosa a temperatura ambiente, en particular un componente el cual es un sólido o semisólido a temperatura ambiente y que tiene un inicio de fusión en el intervalo de temperatura de 15°C a 40°C, proporcionando al menos un segundo componente que tiene una temperatura de fusión o intervalo de fusión en el intervalo de aproximadamente la temperatura ambiente hasta por debajo de la temperatura de degradación del primer componente, en particular en el intervalo de por encima de la temperatura ambiente hasta 120°C, de manera más particular en el intervalo de > 40°C hasta 120°C, de manera aún más particular en el intervalo de 50°C hasta 120°C, de manera aún más particular en el intervalo de 55°C hasta 120°C, formar una mezcla líquida homogénea que comprende al menos un primer componente y al menos un segundo componente agitando y calentando la mezcla a o manteniendo la mezcla a una temperatura en el intervalo encima de la temperatura de fusión o el intervalo de fusión del segundo componente y debajo de la temperatura de

degradación del primer componente, en particular en el intervalo por encima de la temperatura de fusión o intervalo de fusión del segundo componente hasta 120°C,  
transferir la mezcla líquida a al menos una unidad de  
5 congelación por rocío por al menos una unidad de transferencia, la cual está adaptada para mantener la mezcla en su forma líquida durante su transferencia, congelar por rocío la mezcla, y aislar el polvo obtenido tras la congelación por rocío. Además, la presente  
10 invención se refiere a un proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida que comprende el polvo resultante del proceso anterior.

15

20

25